

ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND ITS PHARMACEUTICAL USE**Publication number:** JP4275288**Publication date:** 1992-09-30**Inventor:** NAGASE HIROSHI; WAKITA HISANOBU; KAWAI KOJI;
ENDO TAKASHI; MATSUMOTO OSAMU**Applicant:** TORAY INDUSTRIES**Classification:**

- international: **A61K31/47; A61K31/00; A61K31/4738; A61K31/4745;
A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/04; A61P37/00;
A61P37/06; C07D471/04; A61K31/47; A61K31/00;
A61K31/4738; A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/00;
A61P37/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47;
A61K31/495; C07D471/04**

- European:**Application number:** JP19910036104 19910301**Priority number(s):** JP19910036104 19910301[Report a data error here](#)**Abstract of JP4275288**

PURPOSE: To provide a new isoquinoline derivative which is an agonist having high affinity and selectivity to delta-opioid receptor and useful as an immunosuppressive agent and analgesic.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R1 is H, 1-5C alkyl, etc.; R2 is H or OR5 (R5 is H or 1-5C alkanoyl); R3 and R3' are 1-5C alkyl, nitro, etc.; R4 is H, benzyl, etc.; X is CH or N[or its salt, e.g. 2-methoxy-4- α -(3-hydroxyphenyl)-8-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-hexahydro-quinolino[2,3-g]isoquinoline. The compound of formula I wherein R1 is CH3, R2 is H and X is N can be produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula III, successively subjecting the reaction product to cyclization and reduction, reacting the resultant compound of formula IV with a compound of formula V, successively deprotecting and oxidizing the reaction product to obtain a compound of formula VI, condensing the compound to a compound of formula VII and reducing the condensation reaction product.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-275288

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z	8829-4C		
A 6 1 K 31/47	A B C	7252-4C		
31/495	A A H	7252-4C		
C 0 7 D 471/04	1 2 0	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全 46 頁)

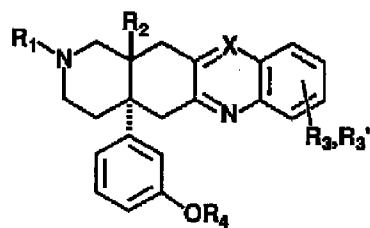
(21) 出願番号	特願平3-36104	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月1日	(72) 発明者	長瀬 博 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	脇田 尚宜 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		(72) 発明者	河合 孝治 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体およびその医薬用途

(57) 【要約】

【構成】 一般式(1)

【化1】



(1)

(式中R₁は水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～14のアラルキル、アリル、炭素数1～5のアルカノイル、ピニロキシカルボニル、フラニル-2-イルアルキル、またはトリクロロエトキシカルボニルであり、R₂は水素またはアセトキシであり、R₃、R₃'は水素、メチルまたはハロゲンであり、R₄は水素、メチル、ベンジルまたはアセチルであり、XはCHまたはNである)で表されるイソキノリン誘導体またはそれを有効成分とする免疫

抑制剤、鎮痛剤。

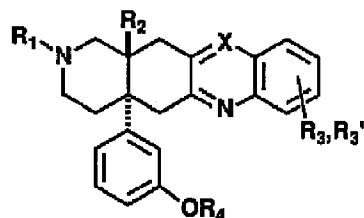
【効果】 一般式(1)で表されるイソキノリン誘導体はδ-オピオイドアゴニスト活性を有し、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(1)

【式中R₁ は水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7～14のアラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル、フラニル、2-イルアルキル、チエニル、2-イルアルキル、炭素数1～5のアルカノイル、ベンゾイル、ピロキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは炭素数8～14のアリールアルカノイルを表し、R₂ は水素またはOR₅（ここでR₅ は水素、または炭素数1～5のアルカノイルを表す）を表し、R₃、R₃' は独立して炭素数1～5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1～5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表し、R₄ は水素、炭素数1～3のアルキル、ベンジル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、XはCHまたはNを表す】で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載のイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。

【請求項3】 請求項1記載のイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はデルタオピオイド受容体に親和性を有する化合物に関する。デルタオピオイド受容体は鎮痛、免疫、循環系（特に血圧）に関係し、この受容体を選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤等の薬剤として利用できる。

【0002】

【従来の技術】 デルタオピオイド受容体は上で述べた様な多くの薬理作用を有し、この受容体を選択性の高い化合物は鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤として期待されている。しかし、ペプチド系化合物を除いて、デルタ受容体を選択性の高いリガンドは近年に至るまで発見されていなかった。ペプチド系の化合物は血液脳関門を通過しにくく、又、体内のペプチダーゼにより容易に分解されるという欠点を有するため上記薬剤とし

2

での開発は困難であった。最近にいたり、Portogheseらはデルタオピオイド受容体を選択性の高いアンタゴニスト、NTIを発見した(P.S.Portoghese et al., J. Med. Chem., 31, 281, (1988))。このNTIはアルカロイドで、ペプチドと異なり血液脳関門の通過の問題や、ペプチダーゼによる分解等の問題は解決されている。しかし、このNTIはナルトレキソンを原料にして合成されているので製造コストが高く、しかもナルトレキソンは麻薬であるデバインから合成されているため入手が困難である等、問題が多い。一方、デルタ受容体アンタゴニストに関してはDADLE, DPDPE等のペプチド類は知られているが、アルカロイドで選択性の良いアンタゴニストは未だ開発されていない。

【0003】

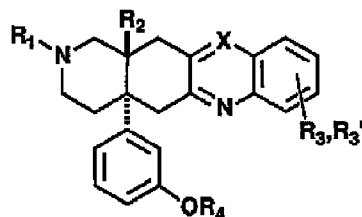
【発明が解決しようとする課題】 上記薬理作用が期待できるデルタ受容体に親和性、選択性の高く、原料に麻薬を使用しないルートで合成でき、血液脳関門の通過やペプチダーゼに対する安定性の高い、廉価なりガンド（アンタゴニスト、アンタゴニスト）が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するために本発明は下記の構成を有する。すなわち、本発明は一般式(1)

【0005】

【化2】



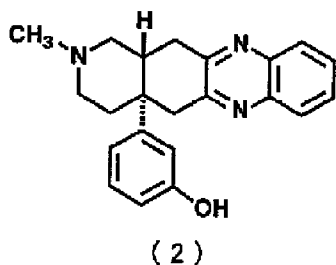
(1)

【0006】 【式中R₁ は水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7～14のアラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル、フラニル、2-イルアルキル、チエニル、2-イルアルキル、炭素数1～5のアルカノイル、ベンゾイル、ピロキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは炭素数8～14のアリールアルカノイルを表し、R₂ は水素またはOR₅（ここでR₅ は水素、または炭素数1～5のアルカノイルを表す）を表し、R₃、R₃' は独立して炭素数1～5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1～5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表し、R₄ は水素、炭素数1～3のアルキル、ベンジル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、XはCHまたはNを表す】で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容される塩および該誘導

体を有効成分とする免疫抑制剤、鎮痛剤である。

【0007】薬理学的に好ましい塩としては塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、またはメタンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、グルタル酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、勿論、これらに限定されるものではない。

【0008】一般式(1)のうち R_1 としては例えば具体的には水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、アリル、2-フラニルメチル、2-チエニルメチル、トランス-2-ブテニル、シクロプロピルカルボニル、2、2、2-トリクロロエトキシカルボニル、ビニロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルであり、 R_2 は水素、 O
 R_5 (R_5 は水素、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル)、 R_3 、 R_3' は水素、メチル、塩素、臭素、弗素、メトキシ、ニトロ、 R_4 は水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、 X は CH 、 N を表*

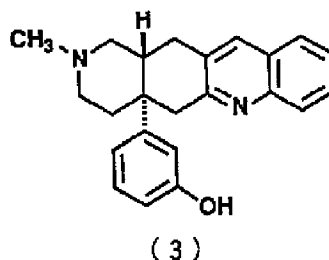
[illegible]

*す。中でも好ましくはR₁ はメチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、アリル、2-フラニルメチル、シクロプロピルカルボニル、2、2、2-トリクロロエトキシカルボニル、ビニロキシカルボニル、R₂ は水素、アセトキシ、R₃、R₃' は水素、メチル、塩素、弗素、R₄ は水素、メチル、ベンジル、アセチルが挙げられる。

【0009】本発明の一般式(1)の化合物のうちR₁がメチル、R₂が水素、R₃、R₃'が水素、R₄が水素、XがNの化合物(式2)を次の様に命名する。すなわち、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ[2,3-g]イソキノリンと命名する。また、R₁がメチル、R₂が水素、R₃、R₃'が水素、R₄が水素、XがCHの化合物(式3)を次の様に命名する。すなわち、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12aα-オクタヒドロ-キノリノ[2,3-g]イソキノリンと命名する。

【0 0 1 0】

【化3】



ル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-

6

50

キノリン、2-メチル-4- $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4- $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 $\alpha\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-

7

ル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒ
 ドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチ
 ル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジ
 メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -
 オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、
 2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,
 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12
 a β -オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノ
 リン、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-ヒド
 ロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3,
 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリ
 ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4-a α
 -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロ
 キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル
 -4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメ
 チル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オ
 クタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2
 -ベンジル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 20
 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12

8

a β -オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノ
 リン、2-フェネチル-4a α -(3-ヒドロキシフェ
 ニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a,
 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ[2, 3
 -g]イソキノリン、2-フェネチル-4a α -(3-
 メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3,
 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリ
 ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4a α -
 (3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロ
 キノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-
 4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル
 -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタ
 ヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンなどがあ
 るが、もちろんこれに限られるものではない。

【0012】本発明の一般式(1)の化合物のうちXが
 窒素、R1がメチル基、R2が水素の化合物(一般式
 (13))は、具体的には以下の条件下で得られる(チ
 ャート1)。

【0013】

【化4】

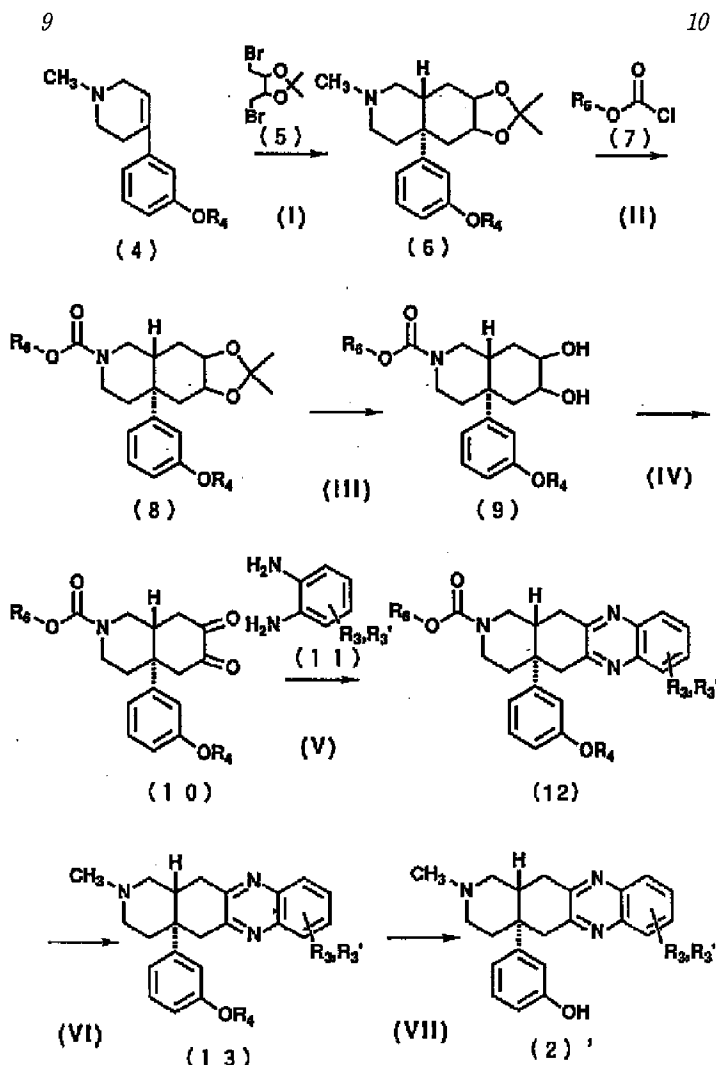


チャート 1

【0014】第一工程ではまず初めに一般式(4)で示される化合物に強塩基を作用させてアニオンを発生させ、ジプロモ体(5)と反応させた後、ヨウ化ナトリウムを用いて環化反応を行い、更に得られたエナミンをアミンに還元する方法である(R4は前記定義と同じ)。原料として用いる一般式(4)のうち、R4がメチル基のものはD. M. Zimmerman (J. Med. Chem., 29, 1517(1986))らの方法に従って合成できる。最初の(4)のアニオンとジプロモ体の反応では強塩基として、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムが用いられるが、通常は*n*-ブチルリチウムで満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテル、THF、DME等のエーテル系溶媒が用いられるが、通常THFが用いられ、温度については-100~50℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃で満足すべき結果が得られる。次の環化反応ではヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化カルシウムを用いて炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような塩基存在下で行なうことができるが、特にヨウ化ナトリウムと炭

酸カリウムが好ましい。溶媒はアセトニトリルあるいはDMF、DMSOのような双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、なかでもDMFが好ましい。温度は0~300℃の範囲で実行可能であるが、なかでも70~200℃の場合に満足すべき結果が得られる。更に得られたエナミンを還元してアミンとする場合には還元剤として、酸存在下、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化金属化合物を用いるかあるいはパラジウム-炭素のような触媒存在下水素添加する。その中でもトランス配置のアミン(6)を得る場合には、水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましい結果を与える。添加する酸としては通常メタノール性塩化水素が用いられる。溶媒はメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系の溶媒が用いられるが、中でもメタノールが好ましい。反応温度は-80~50℃の範囲が考えられ、中でも-40~20℃が通常用いられる範囲である。続く第二工程は、アミン(6)の窒素上のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エステルを用いて塩基の存在下でウレタンに変換する工程

である。式(7)でR₆はビニルまたは2,2,2-トリクロロエチル基を表わす。塩基としては酸塩化物と反応しないような立体障害の大きな置換基を有するアミンあるいは炭酸カリウムのような無機塩が用いられる。そのなかでもプロトンスポンジ、ヒュニッヒ塩基が好ましく用いられる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン系の溶媒が好ましく用いられ、中でも1,2-ジクロロエタンが好ましく用いられる。反応温度は-80~100℃の範囲が考えられるが、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果が得られる。第三工程はジオールの保護基を除去する工程であり、塩酸(メタノール性塩化水素を含む)、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下でメタノール、エタノール、水等のプロテック系の溶媒を用いるが、中でもメタノール性塩化水素を用い、その場合通常0℃~室温で満足すべき結果が得られる。次の第四工程はジオール体を酸化してジケトンとする工程であるが、酸化剤としてDMSOと種々の活性剤例えばDCC、オキサリクロリド、無水酢酸等の組合せを用いる方法があるが、中でもDMSOとオキサリクロリドを用いた時に良好な結果が得られる。その場合、溶媒は塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒が用いられるが、特に塩化メチレンが好ましく用いられる。更につづく第五工程では一般式(11)で示されるジアミン誘導体を用いて縮合反応を行い、キノキサリン誘導体を合成する工程である。式(11)でR₃、R₃'は前記定義と同じである。溶媒はメタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロテック系溶媒を挙げることができるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエタノールが好ましい。反応温度は0~300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ましく実行される。次の第六工程はウレタンを還元してN-メチル体に変換する工程である。用いる還元剤は水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red Al)等が挙げられるが、中でも水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。還元剤が水素化ジイソブチルアルミニウムを用いた時の溶媒として

は、エーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンが用いられるが、中でもトルエンが好ましい。反応温度は-100~100℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃の範囲で好ましい結果が得られる。

【0015】一般式(13)で示される化合物のうち、R₄が水素の化合物(一般式(2)')は特にR₄がメチル基の一般式(13)で示される化合物を溶媒に溶かし、メルカプタン存在下塩基と反応させるか、3価のホウ素化合物と反応させることにより容易に得ることができる(式中R₃、R₃'は前記定義に同じ)。溶媒はメルカプタンと塩基を用いる際にはDMF、DMSO、HMPA等の双極性アプロテック系溶媒が好ましく用いられ、中でもDMFが好ましい。又、3価のホウ素を使用する際には塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒が好ましく、中でも塩化メチレンが好ましい。メルカプタンとしてはC₁~C₁₀の鎖状の側鎖を有するものが挙げられ、通常はn-プロピルメルカプタンが好ましく用いられる。塩基としてはカリウムt-ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルコール類のアルカリ金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属化合物、ナトリウムアミド等のアミドアニオンの金属塩が用いられるが、通常はカリウムt-ブトキシドを用いて十分満足すべき結果が得られる。3価のホウ素としては三ヨウ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等が挙げられ、中でも三臭化ホウ素が好ましい。反応温度としてはメルカプタンを用いる場合は0~300℃の範囲が考えられ、中でも50~200℃が好ましく、特に120~180℃が好ましい。三価のホウ素を用いる場合には-80~50℃が好ましく、特に0~30℃が好ましく用いられる。

【0016】また、一般式(1)においてXが窒素、R₁がメチル基以外の化合物については、後で述べる変換法(チャート3)によって(12)から容易に合成できる。次に、本発明の一般式(1)においてXがCHの化合物については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート2、3)。

【0017】

【化5】

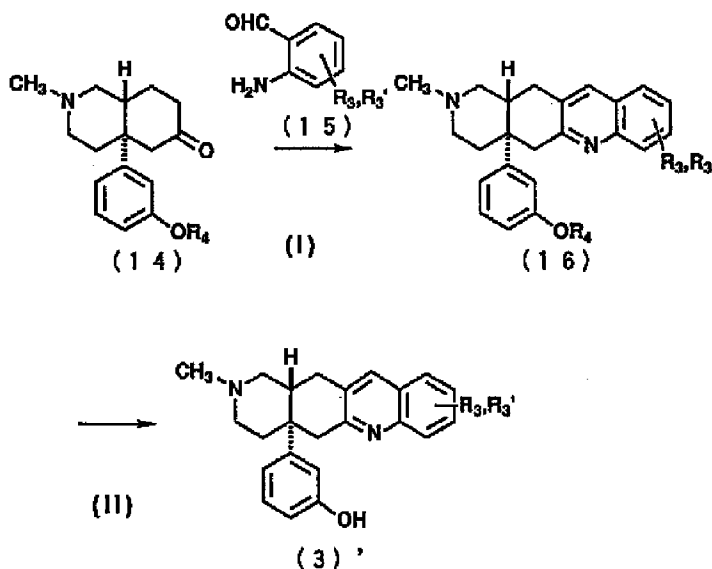


チャート 2

【0018】式(1)においてXがCH、R₁がメチル基の場合は、一般式(14)で示される化合物を一般式(15)で示されるアミノアルデヒド誘導体と溶媒中酸触媒の存在下で反応させることにより容易に得ることができる(チャート2)。ここでR₃、R₃'、R₄は前記定義と同じである。一般式(14)の化合物のうち、R₄がメチル基の化合物は、D.M.Zimmermanらの方法(J.Org.Chem., 54, 1442, (1989))に従って合成できる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロティック系溶媒を挙げることができるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエタノールが好ましい。一般式(15)で示されるアミノアルデヒド誘導体としてはo-アミノベンズアルデヒド誘導体が挙げられる。酸触媒としては塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエ

ンスルホン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられ、中でも塩酸、硫酸、メタンスルホン酸が好ましく用いられるが、もちろんこれに限られるものではない。反応温度では0~300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ましい結果が得られる。

【0019】一般式(16)で示される化合物のうちR₄が水素の一般式(3)'で示される化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0020】また、本発明の一般式(1)においてXがCH、R₁がメチル基以外の化合物(一般式(21))については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート3)。

【0021】

【化6】

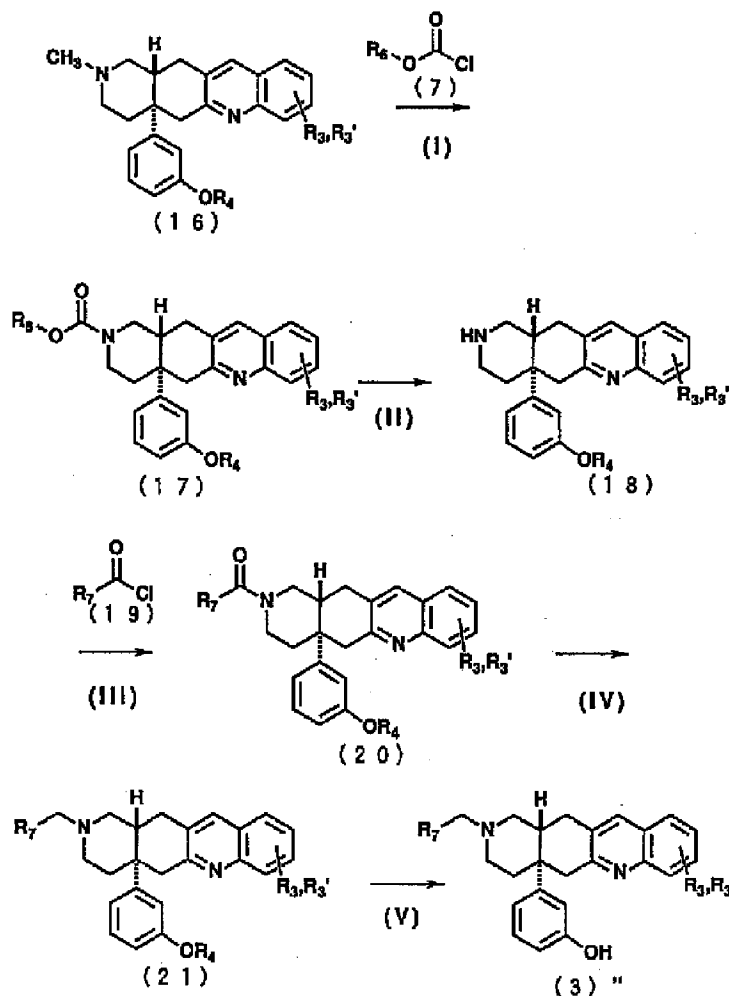


チャート 3

【0022】第一工程はチャート1の第二工程と同様である。つづく第二工程は窒素の保護基を除去し、2級アミン(18)に変換する工程である。 R_6 がビニル基の場合はメタノール性塩化水素を用いて容易に加溶媒分解することができる。反応は通常メタノールの還流下で行なわれる。 R_6 が2,2,2-トリクロロエチル基の場合は酸触媒存在下、亜鉛で還元的に除去できる。酸としては酢酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられるが、通常は酢酸を溶媒と酸触媒を兼ねて用いることにより、十分満足すべき結果が得られる。その場合、反応は通常室温で実行できる。第三工程は2級アミン(18)を塩基存在下、酸塩化物と反応させ、アミド(20)を得る工程である(R_7 は $C_2 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基、 $C_4 \sim C_6$ のシクロアルケニル基、フェニル基、 $C_7 \sim C_{13}$ のアラルキル基、 $C_3 \sim C_4$ のトランス-アルケニル基、ビニル基、または2-フリニル基を表わす)。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の三級アミンが用いられるが、通常はトリエチルアミンで十分満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテル、THF、DME、ジ

オキサン等のエーテル系溶媒あるいはDMF、DMSO等の双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、中でもTHFが好ましく用いられる。反応は $-80 \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で実行でき、中でも $0 \sim 30^\circ\text{C}$ の範囲が好ましい。第四工程はアミドを還元してアミンに変換する工程である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red Al)等が挙げられるが、中でも、水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。溶媒としてはエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等が好ましく用いられ、中でもトルエンが好ましい。反応温度は $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で実行可能であるが、特に $-80 \sim 0^\circ\text{C}$ の範囲で好ましい結果が得られる。一般式(21)で示される化合物のうち R_4 が水素の一般式(3)で示される化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0023】一般式(1)の化合物のうち、 R_1 がメチル基、 R_2 水酸基、 X がメチンの化合物は具体的には以下の条件で得られる(チャート4)。

【0024】

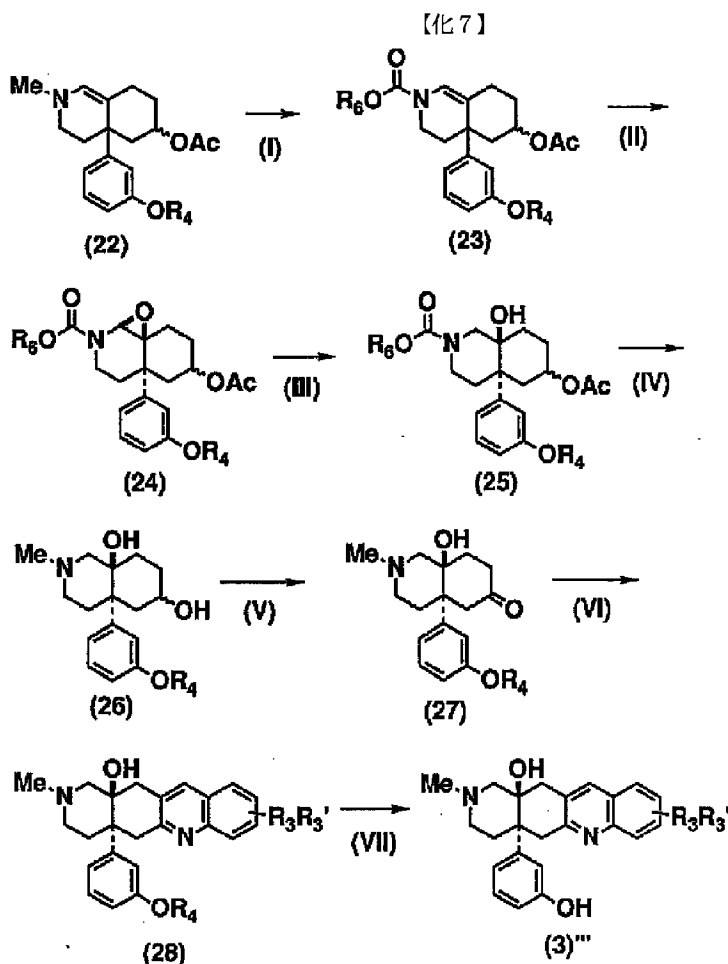


チャート4

【0025】第一工程はD. M. Zimmermanらの方法(J. Org. Chem. 1989, 54, 1442)に従って合成できるエナミン体(22)の窒素上のメチル基を一般式(7)で示されるクロール炭酸エステルを用いて塩基の共存下でカーバメート体に変換する工程である。式(23)でR₆はベンジルまたはトリクロロエチル基を表す。塩基としては酸塩化物と反応しないような立体障害の大きな物が用いられる。例えば、プロトンスポンジ、ヒューニツヒ塩基の様なものが好ましく用いられる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンの様なハロゲン系の溶媒が好ましく用いられ、通常は1, 2-ジクロロエタンが好ましく用いられる。反応温度は、-80~100℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果が得られる。第二工程は、カーバメート体(23)に過酸を作用させて、エポキシ体とする工程である。用いる過酸として通常は、m-クロロ過安息香酸で十分満足すべき結果が得られる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素の様なハロゲン系溶媒が好ましく用いられ、通常は塩化メチレンが用いられる。反応温度は、-80~50℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満

足すべき結果が得られる。第三工程は、エポキシ体(24)を還元的に開環し橋頭位水酸基体(25)とする工程である。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムの様な水素化金属化合物を用い、酢酸、塩酸、メタンスルホン酸等の酸性条件下で反応すると好ましい結果が得られる。特に、酢酸を溶媒兼用で用い、水素化ホウ素ナトリウムで還元するのが好ましい。反応温度は-80℃~50℃で実行可能であるが、なかでも0℃から室温付近で満足すべき結果が得られる。第四工程は、橋頭位水酸基体(25)のカーバメート部とアセテート部を同時に還元してジヒドロキシアミン体(26)を得る工程である。用いる還元剤は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等があげられるが、中でも水素化アルミニウムリチウムが好ましい。溶媒としては、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましく用いられ、中でもTHFが好ましい。反応は、-40℃~100℃の範囲で実行でき、なかでも0℃~室温付近が好ましい。第五工程は、ジヒドロキシアミン体(26)の2級水酸基を酸化してヒドロキシケトン体(27)とする工程である。酸化剤として

は、クロム酸、過マンガン酸カリウム、DMSO-DC C、DMSO-オキザリクロライド等があげられるが、なかでもDMSO-オキザリクロライドが好ましい。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、等のハロゲン系溶媒が用いられ、特にジクロロメタンが好ましい。反応は、 $-100^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲で実行でき、特に $-80^{\circ}\text{C}\sim -50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。キノリン体(28)を得る第六工程、さらに一般式(28)で示される*

*化合物のうち R_4 が水素の一般式(3)'''で示される化合物を得る第七工程は、それぞれチャート2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。また R_1 がメチル基以外の化合物(一般式(33))については以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート5)。

【0026】

【化8】

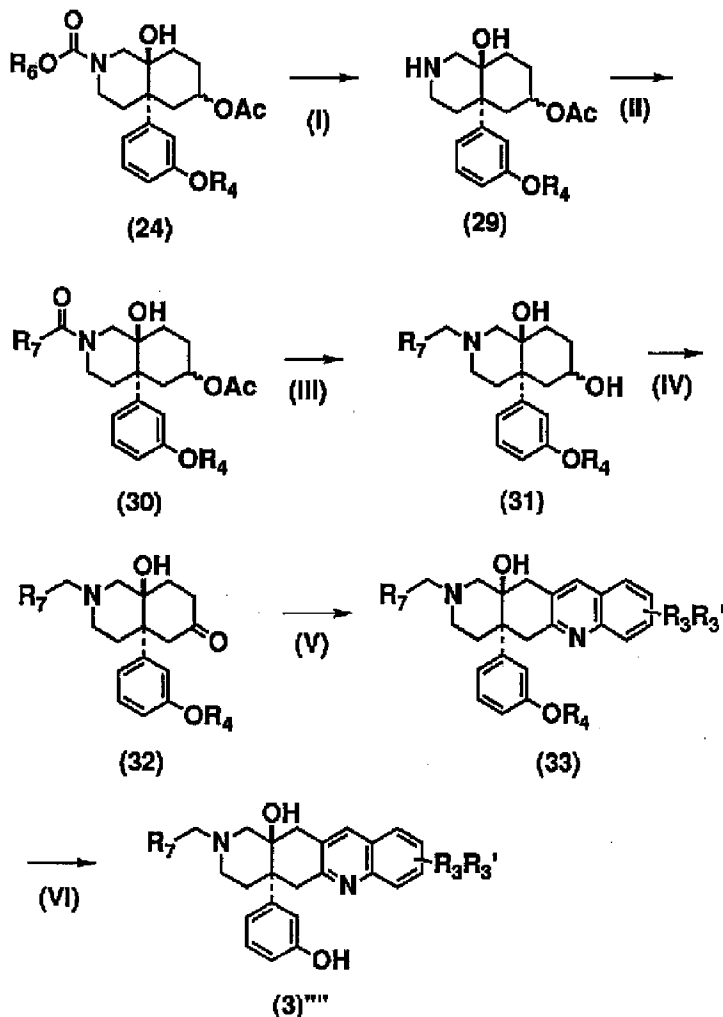


チャート5

【0027】第一工程、第二工程は、チャート4の工程1、2によって得られるカーバメート体(24)を2級アミン(29)を経由してアミド体(30)に変換する工程である。これらの工程は、それぞれチャート3の第二工程、第三工程の方法にしたがって行うことができる。第三工程は、アミドアセテート体(30)をジヒドロキシアミン体(31)に変換する工程である。本工程は、チャート4の第四工程と同様の方法で実行できる。第四工程は、チャート4の第五工程と同様に2級水酸基体(31)をケトン体(32)へと酸化する工程である。さらにキノリン体を得る第五工程、一般式(33)で示される化合物のうち R_4 が水素の一般式(3)'''

で示される化合物を得る第六工程は、それぞれチャート2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることができる。

【0028】本発明のイソキノリン誘導体は δ -オピオイド受容体を選択性の高いアゴニストである。 δ -オピオイド受容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係し、この受容体を選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤[臓器移植(腎臓、肝臓、心臓)、皮膚移植、自己免疫疾患(リウマチ、各種アレルギー、膠原病、骨粗鬆等の難治性疾患等)に使用]、血圧降下剤等の薬剤として利用されていることが知られており、上記疾患のうち本発明の化合物は特に優れた鎮痛剤、免疫抑制剤として

使用できる。本発明の化合物を鎮痛剤、免疫抑制剤として臨床に使用する際にはフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤等の賦形剤を適宜混合してもよい。剤型としては注射剤、カプセル剤、座薬、経口剤等、種々の形態のものが用いられる。投与量は投与対象、投与方法、症状により、適宜決定されるが、注射剤の場合は0.001 ~1g/日の範囲で投与される。本発明の化合物を含む薬剤は0.05 ~99% の範囲で含むものが考えられ、通常は注射剤の場合は0.5 ~20%、経口剤の場合は0.1 ~50% の範囲を含む薬剤が用いられる。

【0029】

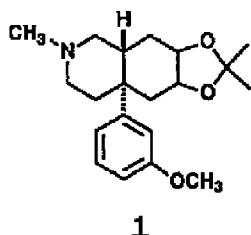
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もちろん本発明はこれらに限られるものではない。

【0030】参考例1

2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a β -デカヒドロ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソロ[4, 5-
g]イソキノリン 1

【0031】

【化9】



【0032】アルゴン気流下、1-メチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン10.09g (49.65mmol)を無水THF100mlに溶かして-10℃に冷却し、n-ブチルリチウム30.3ml (1.637N、49.65mmol)を滴下して30分間攪拌した後、-78℃に冷却した。次に2, 2-ジメチル-4, 5-ビス(プロモメチル)-1, 3-ジオキソラン28.60g (99.3mmol)を無水THF70mlに溶かし-78℃に冷却した後、上記のアニオンの溶液を滴下し、1時間攪拌した。次に水50mlを加え、更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加えて、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると40.48gの油状物が得られた。上記の油状物をアルゴン気流下無水DMF80mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム37.21g (248.3mmol)と無水炭酸カリウム34.31g (248.3mmol)を加えて、100℃で30分、130℃で30分、150℃で1時間半加熱した。放冷した後不溶物をろ別し、ろ液からDMFを減圧下湯浴40℃以下で留去した。残渣に水50

ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加えて、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、乾燥すると30.25gの油状物が得られた。この油状物をメタノール90mlに溶かし、水素化シアノホウ素ナトリウム13.47g (198.6mmol)を加えて、-30~-15℃に冷却した。反応液にメタノール性塩化水素18ml (約4N、約72.0mmol)をゆっくり滴下して、30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、溶媒のメタノールを留去した後、水50mlを加えて、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を水50mlで3回、飽和食塩水50mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~30%メタノール-クロロホルム)で分離精製すると4.42gの標題化合物が得られた(収率26.9%)。

【0033】IR(液膜法) cm^{-1} : 3372, 2940, 1607, 1582, 1460, 1288, 1236, 1122, 1050, 847, 785

NMR(CDCl₃, 500MHz) δ : 1.27, 1.29(合わせて3H, s), 1.39, 1.40(合わせて3H, s), 1.57~1.64(0.5H, m), 1.79~2.17(3H, m), 2.17~2.30(1.5H, m), 2.33, 2.35(合わせて3H, s), 2.45, 2.51(1H, m), 2.60~2.75(2H, m), 2.78~2.86(1H, m), 2.88~3.03(2H, m), 3.12~3.17(0.5H, m), 3.52~3.57(0.5H, m), 3.74~3.85(0.5H, m), 3.12~3.17(0.5H, m), 3.52~3.57(0.5H, m), 3.74~3.85(0.5H, m), 3.81(3H, s), 3.92~3.98(0.5H, m), 6.71~6.77(1H, m), 6.89~7.03(3H, m), 7.21~7.25(1H, t, J=7.94Hz)

Mass(EI法): 331(M⁺)

高分解能マスペクトル

C₂₀H₂₉NO₃としての計算値 331.21474

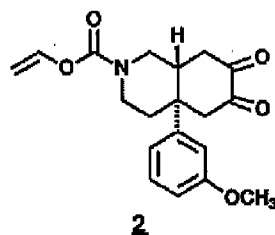
実測値 331.21286。

【0034】参考例2

2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-6, 7-ジオキソ-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a β -デカヒドロイソキノリン 2

【0035】

【化10】



【0036】アルゴン気流下、クロロギ酸ビニル0.38ml (4.53mmol)とプロトンスポンジ1.62g (7.54mmol)を無水ジクロロメタン8ml

に溶かし、氷冷した。次に2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8aβ-デカヒドロ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソロ[4, 5-g]イソキノリン500mg (1.508mmol)を無水トルエン2mlで2回共沸した後、無水ジクロロメタン3mlに溶かし、これを上記の反応液に加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、エーテル10mlを加えて不溶物をろ別した。ろ液を1N塩酸30mlで3回洗浄し、更に飽和食塩水30mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると502.5mgの黄色の油状物であるカルバミン酸エステルが得られた。

【0037】この油状物をメタノール6mlに溶かし氷冷した後、メタノール性塩化水素0.9ml(約4N、約3.6mmol)を加え、2時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え、酢酸エチル50ml、30mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると348.4mgの淡黄色のアモルファスであるジオールが得られた(収率77.1%)。次にアルゴン気流下オキサリルクロリド80.7mg(0.636mmol)を無水ジクロロメタン1mlに溶かし、-78℃に冷却し、無水DMSO58.7mg(0.751mmol)を加えた。10分間攪拌*

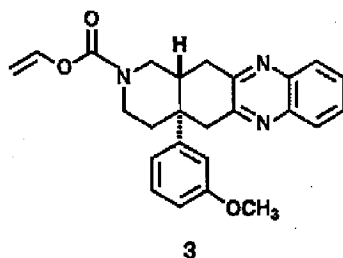
元素分析:

C₁₉H₂₁NO₅ としての計算値

実測値

【0039】実施例1

2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4a 30
α-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a※



【0041】2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-6, 7-ジオキソ-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8aβ-デカヒドロイソキノリン450mg (1.31mmol)とo-フェニレンジアミン397.5mg (3.93mmol)にエタノール8mlを加え、アルゴン気流下2時間加熱還流した。放冷した後、1N塩酸20mlを加え、クロロホルム30mlで2回抽出した。有機層を1N塩酸20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧下で乾燥するとアモルファスの標題化合物58

*した後、上記のジオール100.3mg(0.289mmol)を無水ジクロロメタン1mlに溶かしたものを加え、更に無水ジクロロメタンで洗浄し、その洗浄液も加えた。反応液を-78℃で20分間攪拌した後、トリエチルアミン0.24ml(1.734mmol)を加えて更に1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液6mlを加えて、酢酸エチル15mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク社ローバーカラムタイプB、シクロヘキサン:酢酸エチル=4:1)で分離精製すると、46.4mgの標題化合物が得られた(収率46.8%)。

【0038】m.p.:155~157℃

IR(KBr法)cm⁻¹:3364, 2944, 1702, 1676, 1601, 1435, 1274, 1236, 1203, 1156, 1042, 884, 787

NMR(CDC13, 500MHz) δ:1.73~1.94(1H, m), 2.25~2.35(1H, m), 2.46~2.68(2H, m), 3.03(1H, d, J=16.18Hz), 3.12~3.19(1H, m), 3.45~3.66(1H, m), 3.77, 3.79(合わせて3H, s), 3.96~4.10(1H, m), 4.22~4.36(1H, m), 4.43~4.51(1H, m), 4.72~4.86(1H, m), 5.87~6.00(1H, m), 6.06~6.22(1H, m), 6.69~6.75(1H, m), 6.78~6.89(2H, m), 7.06~7.26(2H, m)

Mass(EI法):343(M⁺)

C H N

66.46 6.16 4.08

66.57 6.32 4.22

※a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン 3

【0040】

【化11】

6.9mgが得られた(収率10.8%)。

【0042】m.p.:191~193℃

IR(KBr法)cm⁻¹:2918, 1717, 1649, 1609, 1578, 1491, 1460, 1439, 1408, 1270, 1253, 1234, 1152, 1052, 876, 766, 708

NMR(CDC13, 500MHz) δ:1.87~1.96(1H, m), 2.30~2.38(1H, m), 2.62~2.70(1H, m), 2.88~3.03(1H, m), 3.16(1H, d, J=16.48Hz), 3.35~3.45(2H, m), 3.55~3.64(1H, m), 3.68(3H, s), 3.78(1H, d, J=16.48Hz), 4.06~4.16(1H, m), 4.27~4.41(1H, m), 4.46~4.54(1H, m), 4.77~4.90(1H, m), 6.62(1H, dd, J=7.93, 2.45Hz), 6.95~7.07(2H, m), 7.11(1H, t, J=7.93Hz), 7.22~7.30(3H, m), 7.61~7.67(2

H, m), 7.88 ~ 7.96 (2H, m)

Mass (EI 法): 415 (M⁺)

高分解能マスペクトル

C₂₅H₂₅N₃O₃ としての計算値 : 415.19173

実測値 : 415.19197。

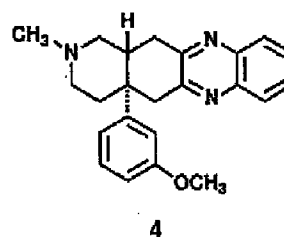
【0043】同様にしてo-フェニレンジアミンの代わりに4-メチル-1, 2-フェニレンジアミン、4-ブチル-1, 2-フェニレンジアミン、4-プロモ-1, 2-フェニレンジアミン、4-メトキシ-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジメチル-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジプロモ-1, 2-フェニレンジアミン、4, 5-ジメトキシ-1, 2-フェニレンジアミンを用いてそれぞれ2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0044】実施例2

2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン4

【0045】

【化12】



【0046】無水トルエン11mlに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン174.9mg (0.421mmol)を加えて-78℃に冷却し、1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液1.02ml (1.53mmol)を加えた。-78℃で10分間攪拌後、メタノール2mlを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mlとクロロホルム20mlを加え攪拌した後、ハーフローパーセルを用いて不溶物をろ過した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlとクロロホルム20mlを加えて分液し、更に水層をクロロホルム50mlで抽出した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~50%メタノール-クロロホルム)で分離精製すると、103.9mgの標題化合物が得られた(収率 68.7%)。

【0047】分解点: 177 ~ 179℃(クロロホルム-エーテルから再結晶)

IR (KBr法) cm⁻¹: 3384, 2940, 2798, 1607, 1578, 1489, 1462, 1437, 1288, 1245, 1048, 876, 779, 764, 708

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.03 ~ 2.18 (2H, m), 2.28 ~ 2.30 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.72 ~ 2.77 (1H, m), 2.77 ~ 2.89 (2H, m), 3.02 ~ 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, d, J=16.79Hz), 3.32 ~ 3.41 (1H, m), 3.41 ~ 3.52 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=16.82Hz), 6.56 ~ 6.61 (1H, m), 7.03 ~ 7.12 (3H, m), 7.58 ~ 7.66 (2H, m), 7.87 ~ 7.93 (2H, m)

Mass (EI 法): 359 (M⁺)

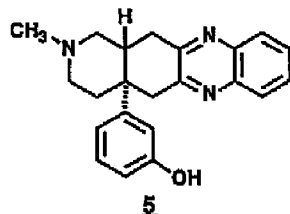
高分解能マスペクトル

C₂₃H₂₅N₃O としての計算値 : 359.20092

実測値 : 359.20105。

【0048】同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキサリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3,

4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリンを用いてそれぞれ2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-*



【0051】無水ジクロロメタン1mlに1M三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液0.96ml(0.96mmol)を加え、氷冷して激しく攪拌している中に2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノキサリン[2,3-g]イソキノリン117.1mg(0.326mmol)を無水ジクロロメタン2mlに溶かしたものをゆっくり加えた。更に無水ジクロロメタン5mlで洗浄し、その洗浄液も反応液に加えた。室温で20分間攪拌した後反応液を、濃アンモニア水20mlと水を激しく攪拌している中へ加えた。これをクロロホルム：メタノール＝3：1の混合溶媒50mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、5～10 50

* (3-メトキシフェニル) - 8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-2-オキサ-3-プテニル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン, 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロ-キノキサリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0049】 实施例3

2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒ
ドロキノキサリノ [2, 3-g] イソキノリン5

【0 0 5 0】

【化 13】

%メタノール-クロロホルム)で分離精製すると13.7mgの標題化合物を含む固体が得られた。これにメタノールを加え、メタンスルホン酸のメタノール溶液を加えて塩とした後、カラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-20、メタノール)で分離精製すると、32.8mgの純粋な標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 22.8%)。

【0052】標題化合物

分解点： $>220^{\circ}\text{C}$

IR(KBr法) cm^{-1} : 3220, 2966, 1584, 1491, 1466, 1263, 1098, 1025, 872, 801, 768, 708

NMR(CD3OD, 500MHz) δ : 2.12 ~ 2.23(1H, m), 2.54 ~ 2.71(3H, m), 2.80(3H, s), 2.90 ~ 3.00(1H, m), 3.23 ~ 3.30(1H, m), 3.40 ~ 3.60(4H, m), 3.68(1H, d, J=16.48Hz), 4.59(1H, brs), 6.52(1H, dd, J=7.94, 1.23Hz), 6.93 ~ 7.01(2H, m).

m), 7.04(1H, t, J=7.94Hz), 7.68~7.75(2H, m), 7.85 ~7.94(2H, m)

Mass (FAB法): 346(M⁺ +1)

高分解能マスペクトル

元素分析 C₂₂H₂₄N₃ O · CH₃ SO₃ H · 0.3H₂ Oとしての

C H N S

計算値 61.81 6.22 9.40 7.17

実測値 62.15 6.29 9.38 7.24

【0053】同様に2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-ブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリンを用いてそれぞれ2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ

* C₂₂H₂₄N₃ Oとしての計算値: 346.1919

実測値: 346.1905

標題化合物のメタンスルホン酸塩

* m. p.: 160~163 °C

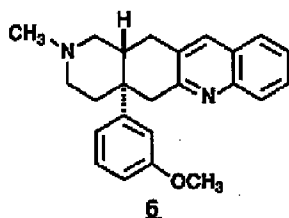
※ヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-ブプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0054】実施例4

2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 6

【0055】

【化14】



【0056】2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8aβ-オクタヒドロイソキノリン 295.2 mg (1.08 mmol) と2-アミノベンズアルデヒ

ド 399.8 mg (3.30 mmol) を無水エタノール 5 ml に加え、更にメタンスルホン酸 0.18 ml (2.75 mmol) を加えて17時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml と水 1

31

0 mlを加えて、酢酸エチル50 ml, 30 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、アンモニア飽和クロロホルム：クロロホルム=1:2~1:1）により分離精製し、更にエーテルで洗浄しながら結晶をろ過すると、306.0 mgの標題化合物が得られた（収率 79.0%）。

【0057】 m.p.: 178.5~179 °C（酢酸エチルから再結晶）

元素分析

C₂₄H₂₆N₂ Oとしての計算値

* 10

実測値

【0058】同様にして、2-アミノベンズアルデヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-プロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド、2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4, 5-ジプロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド、2-アミノ-4-クロロ-5-プロモベンズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0059】実施例5

2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒ

32

* IR(KBr法)cm⁻¹: 3392, 2940, 2806, 1605, 1578, 1493, 1286, 1245, 1044, 777, 770

NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.96 ~ 2.06(1H, m), 2.12 ~ 2.20(1H, m), 2.25 ~ 2.32(1H, m), 2.38(3H, s), 2.59 ~ 2.80(3H, m), 2.92 ~ 2.97(1H, m), 3.09 ~ 3.18(2H, m), 3.22 ~ 3.32(1H, m), 3.68(3H, s), 3.76(1H, d, J=16.47Hz), 6.55 ~ 6.61(1H, m), 7.03 ~ 7.12(3H, m), 7.37 ~ 7.42(1H, m), 7.53 ~ 7.58(1H, m), 7.61 ~ 7.66(1H, m), 7.77(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.54Hz)

Mass (FAB法): 359(M⁺ +1)

C H N

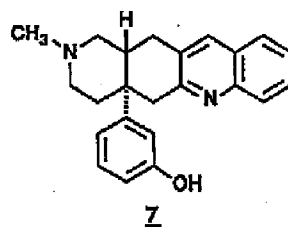
80.41 7.31 7.81

80.48 7.32 7.92

ドロ-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン 7

【0060】

【化15】



【0061】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム309.1 mg (2.75 mmol)を無水DMF 6 mlに溶かし、n-プロパンチオール0.36 ml (3.86 mmol)を加えて数分間加熱還流した。放冷した後、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン197.5 mg (0.551 mmol)を無水DMF 3 mlに溶かしたものを加えた。更に無水DMF 1 mlで洗浄し、その洗浄液も加えた後、4時間加熱還流した。反応液を放冷し、減圧でDMFを留去した。残渣に水10 mlを加え、クロロホルム：メタノール=3:1の混合溶媒30 mlで3回抽出した。有機層を飽和食塩水10 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣にメタノール20 mlを加えて加熱し、溶けないアモルファスの標題化合物24.3 mgをろ別した。ろ液から溶媒を留去した後、再度メタノール4 mlを加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸のメタノール溶液を加えてpH 2とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（セファデックスLH-20、メタノール）で分離精製すると、180.0 mgの標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた（収率 73.7%）。

【0062】標題化合物

分解点: 260 ~ 265 °C

IR(KBr法)cm⁻¹: 3032, 2930, 2804, 1618, 1582, 1493, 1454, 1421, 1352, 1267, 1249, 1147, 779, 756

NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ: 1.91 ~ 2.00(1H, m), 2.09(1H, t, J=12.21Hz), 2.30(1H, d, J=13.43Hz), 2.60 ~ 2.67(1H, m), 2.68 ~ 2.75(1H, d, J=11.60Hz), 2.75 ~ 2.84(1H, m), 2.94 ~ 3.02(1H, m), 3.08(1H, d, J=16.48Hz), 3.20 ~ 3.42(2H, m), 3.63(1H, d, J=16.48Hz), 6.42 ~ 6.48(1H, m), 6.92 ~ 7.01(3H, m), 7.47(1H, t, J=7.33Hz), 7.58 ~ 7.64(1H, m), 7.77(1H, d, J=8.54Hz), 7.82(1H, d, J=8.55Hz), 8.00(1H, m).

元素分析 C₂₃H₂₄N₂O · 2CH₃SO₃H · H₂O としての

	C	H	N	S
計算値	54.14	6.18	5.05	11.56
実測値	53.94	6.22	5.05	11.62

【0063】同様に、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0064】実施例6
2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 8

【0065】
【化16】

【0066】アルゴン気流下、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 300mg (0.837mmol) とプロトンスポンジ 179.4mg (0.837mmol) を無水ジクロロエタン 4ml に溶かし、氷冷した。次にクロロギ酸ビニル 0.21ml (2.47mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1N 塩酸 50ml を加えて、ジクロロメタン 15ml と 10ml

*H, s)

Mass (FAB法): 345 (M⁺ +1)

高分解能マスペクトル

C₂₃H₂₄N₂O としての計算値: 345.1967

実測値: 345.1967

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m. p.: 154 ~ 157 °C

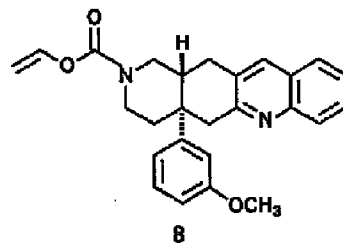
キシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8、9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0064】実施例6

2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 8

【0065】

【化16】



【0066】アルゴン気流下、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 300mg (0.837mmol) とプロトンスポンジ 179.4mg (0.837mmol) を無水ジクロロエタン 4ml に溶かし、氷冷した。次にクロロギ酸ビニル 0.21ml (2.47mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1N 塩酸 50ml を加えて、ジクロロメタン 15ml と 10ml

で2回抽出した。得られた有機層を1N塩酸50mlで2回、水30ml、飽和食塩水30mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色のアモルファス336.5mgが得られた。このアモルファスをエーテルで洗浄しながらろ過すると、261.5mgの標題化合物が得られた(収率75.4%)。

【0067】m.p. 160 ~ 163 °C (エーテルで洗浄、アモルファス)

IR (KBr法) cm^{-1} : 2922, 1755, 1437, 1245, 1151, 756

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.85 ~ 1.98 (1H, m), 2.30 ~ 2.40 (1H, m), 2.50 ~ 2.62 (1H, m), 2.88 ~ 3.05 (1H, m), 3.12 ~ 3.40 (3H, m), 3.47 ~ 3.60 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.06 ~ 4.19 (1H, m), 4.24 ~ 4.40 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=5.86Hz), 4.82 (1H, d, J=14.16Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.30, 1.96Hz), 7.00 ~ 7.10 (2H, m), 7.10 ~ 7.19 (1H, m), 7.19 ~ 7.30 (2H, m), 7.58 ~ 7.70 (1H, m), 7.70 ~ 7.90 (2H, m), 8.10 ~ 8.30 (1H, m)

Mass (EI 法): 414 (M^+)

高分解能マススペクトル

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ としての計算値：414.1943

実測値：414.1939。

[0068] 同様にして2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4 α - (3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3-

30
40
50

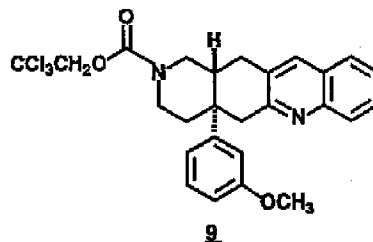
g) イソキノリンを用いるとそれぞれ 2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8-ブromo-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- (1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) -4a α - (3-メトキシフェニル) -8-クロロ-9-ブromo-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0069】 实施例7

2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロ
ロブチル)-4 a α -(3-メトキシフェニル)-1,
2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドロ
キノリノ [2, 3-g] イソキノリン 9

【0 0 7 0】

【化 1 7】



【0071】アルゴン気流下、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 64, 0mg (0.179mmol)

37

1) とプロトンスポンジ 57.5 mg (0.269 mmol) を無水ジクロロエタン 1 ml に溶かし、水冷した。次にクロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル 52.8 mg (0.249 mmol) を滴下し、室温で 2.5 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸 10 ml を加えて、酢酸エチル 30 ml で 2 回抽出した。得られた有機層を 1 N 塩酸 10 ml、水 30 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色の油状物 111.5 mg が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク社ローバーカラムタイプ B、シクロヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1) により分離精製すると、油状の標題化合物 76.2 mg が得られた。これを更に酢酸エチル 1.0 ml と n-ヘキサン 1.4 ml により再結晶すると、50.6 mg の結晶*

元素分析

C₂₆H₂₅N₂O₃Cl₃ としての計算値

実測値

【0073】同様にして 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに 2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用いるとそれぞれ 2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、が得られる。

38

*と 13.2 mg のろ液が得られた (収率 68.6%)。

【0072】m.p.183 ~184 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

IR (KBr 法) cm⁻¹: 2944, 1719, 1601, 1493, 1437, 1423, 1241, 1131, 1040, 803, 756, 710

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.91 (1H, td, J=13.19, 4.40Hz), 2.30~2.35 (1H, m), 2.48~2.60 (1H, m), 3.02 ~3.22 (4H, m), 3.48 ~3.67 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.73~3.81 (1H, m), 4.05 ~4.16 (1H, m), 4.23 ~4.31 (1H, m), 4.73 ~4.84 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=8.30Hz), 6.98~7.07 (1H, m), 7.08 ~7.20 (2H, m), 7.39 ~7.44 (1H, m), 7.55 ~7.62 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.82Hz), 7.79 (1H, d, J=5.86Hz), 7.92 (1H, d, J=8.30Hz)

Mass (EI 法): 518 (M⁺)

C H N Cl

60.07 4.85 5.39 20.46

60.21 5.04 5.25 20.25

ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、が得られる。

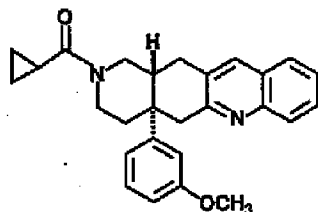
【0074】実施例 8

2-(1-オキシシクロプロピルメチル)-4aα-

(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 10

【0075】

【化18】



10

【0076】アルゴン気流下、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 214.6mg (0.518mmol) にメタノール2ml と約8Nのメタノール性塩化水素2mlを加え、80℃に加熱した。30分後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液6mlと水10mlを加えてジクロロメタン20mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。その残渣を減圧下乾燥すると、187.5mgの2級アミンが得られた(収率 105%)。得られた残渣に無水THF 5mlとトリエチルアミン122.9mg (1.21mmol)を加え氷冷した後、シクロプロパンカルバノイルクロリド133.3mg (1.27mmol)を滴下して室温で3時間攪拌した。その反応液に飽和炭酸水素ナトリウム6mlを加え、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣241.0mgをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク社ローパーカラムタイプB、シクロヘキサン：酢酸エチル=1:3~1:4)により分離精製すると、標題化合物169.6mgが得られた(収率 79.4%)。

【0077】m.p.: 227~228℃(ジクロロメタン-エーテルから再結晶)

IR(KBr法)cm⁻¹: 2944, 1636, 1439, 1257, 1232, 1050, 781, 754

NMR(CDC13, 400MHz) δ: 0.72 ~ 0.85(2H, m), 0.95 ~ 1.10(2H, m), 1.74 ~ 2.00(2H, m), 2.30 ~ 2.63(2H, m), 2.97 ~ 3.22(3H, m), 3.22 ~ 3.40(1.5H, m), 3.67(3H, s), 3.73 ~ 3.89(1.5H, m), 4.05 ~ 4.14(0.6H, m), 4.16 ~ 4.26(0.4H, m), 4.32 ~ 4.42(0.4H, m), 4.62 ~ 4.72(0.6H, m), 6.63(1H, d, J=7.32), 6.96 ~ 7.15(3H, m), 7.36 ~ 7.46(1H, m), 7.53 ~ 7.70(2H, m), 7.79(1H, s), 7.88 ~ 7.97(1H, m)

Mass(EI法): 412(M⁺)

高分解能マスペクトル

C₂₇H₂₈N₂O₂ としての計算値: 412.2151

実測値: 412.2164。

【0078】同様にシクロプロパンカルバノイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0079】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0080】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ

10

20

40

【0084】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、

ド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンが得られる。

【0085】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンが得られる。

【0086】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノ

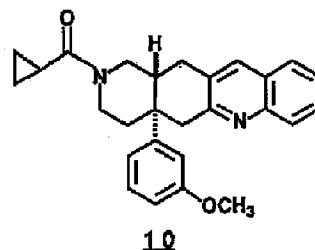
リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリンが得られる。

【0087】実施例9

2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン 10

【0088】

【化19】



【0089】2-(1-オキソ-2-オキサ-4,4,4-トリクロロプロチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1,2,3,4,4a,5,12,12a β -オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン900mg(1.73mmol)を酢酸10mlに溶かし、亜鉛2.08g(31.8mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をメタノールで洗浄しながらハイフラスパーセルを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷しながら加え、クロロホルム50mlで3回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30ml、水30ml、飽和食塩水30mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス615.8mgをエーテルで洗浄しながらろ過してアモルファスの2級アミン265.9mgを得た。これに無水THF1mlとトリエチルアミン0.32ml(2.32mmol)を加え氷冷した後、シクロプロパンカルバノイルクロリド0.18ml(1.93mmol)

1) を滴下して室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加えた後、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣299.9mgをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン：酢酸エチル=1:4~1:6）により分離精製すると、標題化合物189.5mgが得られた（収率 2級アミンより59.5%）。得られた化合物の物性値は実施例8と同じであった。

【0090】同様にシクロプロパンカルバノイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0091】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンを用い、
酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0092】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェ

ニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンを用い、
酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0093】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンを用い、
酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0094】また、同様に2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4aα-(3-メトキシフェ

47

ニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ
 ル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8-メトキ
 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
 ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、
 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、
 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク
 ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ
 クロプロピルメチル) - 4aα-(3-メトキシフェ
 ニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα-(3-メトキ
 シフェニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a,
 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3
 -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル) - 4a
 α-(3-メトキシフェニル) - 8-メトキシ-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒド
 ロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ
 キソ-2-プロベニル) - 4aα-(3-メトキシフェ
 ニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリンが得られる。

【0095】また、同様にして2-(1-オキソ-2-
 オキサ-3-ブテニル) - 4aα-(3-メトキシフェ
 ニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ
 ル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジ
 メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、
 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ
 リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロ
 リド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-
 オキソシクロプロピルメチル) - 4aα-(3-メトキ
 シフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4
 a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒド
 ロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェ
 ニルアセチル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) -
 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イ
 ソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル) - 4a
 α-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
 ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ
 る。

【0096】また、同様にして2-(1-オキソ-2-

48

オキサ-3-ブテニル) - 4aα-(3-メトキシフェ
 ニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ
 ル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジ
 プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを
 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルク
 ロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロ
 リド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-
 オキソシクロプロピルメチル) - 4aα-(3-メトキ
 シフェニル) - 8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4
 a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジプロモ-1,
 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒド
 ロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェ
 ニルアセチル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) -
 8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,
 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イ
 ソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル) - 4a
 α-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジプロモ-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
 ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ
 る。

【0097】また、同様にして2-(1-オキソ-2-
 オキサ-3-ブテニル) - 4aα-(3-メトキシフェ
 ニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-
 オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの
 代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ
 ル) - 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジ
 メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ
 -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン
 を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイル
 クロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルク
 ロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-
 オキソシクロプロピルメチル) - 4aα-(3-メトキ
 シフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4,
 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ
 [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4aα
 -(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-
 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタ
 ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フ
 エニルアセチル) - 4aα-(3-メトキシフェニル)
 - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
 2, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
 イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロベニル) -
 4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキ
 シ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オク
 タヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得ら

れる。

【0098】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

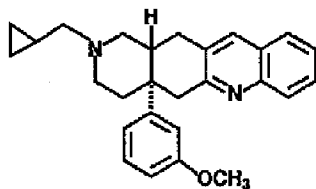
【0099】実施例10

2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン

11

【0100】

【化20】



11

【0101】アルゴン気流下、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 136.0mg (0.330mmol) に無水トルエン 2ml を加え-75℃に冷却した後、-78℃に冷却した1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 2ml (3mmol) を滴下した。-75~-55℃で1.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 4m

l を加えた。更にジクロロメタン 20ml と水 10ml を加えて室温で攪拌した後、ハイドロフルーイドを用いて不溶物をろ過した。ろ液を分液し、得られた水層をジクロロメタン 20ml で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 10ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると149.1mgの白色固体と油状物の混合物が得られた。この残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5~10% メタノール/クロロホルム) により分離精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶すると、標題化合物である46.4mgの結晶と74.2mgのろ液が得られた (収率 91.7%)。

【0102】m.p.: 208~212℃ (再結晶前のアモルファス), 77~80℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶, 0.8水和物)

IR (KBr法) cm^{-1} : 2912, 1607, 1582, 1493, 1238, 1046, 783, 72, 706

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.10 ~ 0.20 (2H, m), 0.55 (2H, d, J=7.81Hz), 0.88 ~ 1.00 (1H, m), 2.02 ~ 2.21 (2H, m), 2.25 ~ 2.43 (3H, m), 2.64 ~ 2.82 (2H, m), 2.93 ~ 3.00 (1H, m), 3.11 ~ 3.32 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=16.60Hz), 6.54 ~ 6.61 (1H, m), 7.02 ~ 7.10 (3H, m), 7.37 ~ 7.43 (1H, m), 7.53 ~ 7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=7.81Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.79Hz)

Mass (EI法): 398 (M^+)

高分解能マスペクトル

C₂₇H₃₀N₂Oとしての計算値: 398.2359

実測値: 398.2354

【0103】同様にして2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン

52

50

12 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
キノリン、2-(フェニルアセチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-
メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3,
4, 4 a , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリ
ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-
プロベニル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-
8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12,
12 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-
4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ
-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 α β -オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベン
ゾイル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8, 9-
ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 α
 β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-(フェニルアセチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキ
シフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a ,
5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-
プロベニル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-
8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12,
12 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソ
キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-
4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-
1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 α β -オク
タヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-
ベンゾイル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,
9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 1
2 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキ
ノリン、2-(フェニルアセチル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メ
トキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3,
4, 4 a , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリ
ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-
プロベニル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-
8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 1
2, 12 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチ
ル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ
-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12
 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-ベンゾイル-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニ
ル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4
 a , 5, 12, 12 α β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチ
ル)-4 $\alpha\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ
-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12
 α β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノ
リン、2-(1-オキソ-2-プロベニル)-4 $\alpha\alpha$ -
(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-
1, 2, 3, 4, 4 a , 5, 12, 12 α β -オクタヒ

54

10

1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - 4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - 4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - 4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - 4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 α α - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1, 2, 1, 2 α β - オクタヒドロ

55

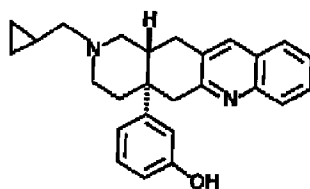
ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロ
ロピルメチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8
-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-メトキシ
フェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3,
4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリ
ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエ
チル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロ
ロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1
2a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキ
ノリン、2-アリル-4a α -(3-メトキシフェニ
ル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0104】実施例11

2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-ヒドロキシ
フェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a
 β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリ
ン 12

【0105】

【化21】



12

【0106】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム 2
16.6mg (1.93mmol) を無水DMF 2.
5ml に溶かし、n-プロパンチオール 0.24ml
(2.70mmol) を加えて数分間加熱還流した。放
冷した後、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-
メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1*

元素分析 C₂₆H₂₈N₂O · 2CH₃

C H N S

計算値 55.53 6.53 4.63 10.59

実測値 55.50 6.32 4.60 10.73

【0108】同様にして2-シクロプロピルメチル-4
a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4
a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンジル-
4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4,
4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチ
ル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2,
3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノ
リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a
 α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4

56

* 2, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]
イソキノリン 154.0mg (0.386mmol) を
無水DMF 1.5ml に溶かしたものを加えた。更に無
水DMF 2ml で洗浄し、その洗浄液も加えた後、2時
間加熱還流した。反応液を氷冷し、酢酸 0.3ml を加
えた後、減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液 20ml を加え、クロロホルム：エ
タノール=3：1の混合溶媒 30ml で2回抽出した。
有機層を水 10ml、飽和食塩水 10ml で洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた
残渣にメタノール 6ml を加え、氷冷しながらメタンス
ルホン酸 200mg のメタノール溶液を加えた。不溶物
をろ別し、ろ液を濃縮してその残渣をカラムクロマトグ
ラフィー (セファデックス LH-20、メタノール) で
分離精製した後、エーテル 4ml で2回、n-ヘキサン
4ml で2回洗浄すると、標題化合物のメタンスルホン
酸塩である淡褐色のアモルファス 178.5mg とろ液
11.0mg が得られた (収率 85.1%)。

【0107】標題化合物

20 分解点：>250℃

IR (KBr法) cm⁻¹: 3400, 2914, 1580, 1493, 1423, 1238, 777, 764

NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.26 ~ 0.38 (2H, m), 0.68 (2H, d, J=7.82Hz), 1.00 ~ 1.10 (1H, m), 2.02 ~ 2.15 (2H, m), 2.42 ~ 2.58 (2H, m), 2.68 ~ 2.81 (3H, m), 3.10 ~ 3.42 (5H, m), 3.42 ~ 3.55 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=16.11Hz), 6.45 ~ 6.52 (1H, m), 6.91 ~ 7.05 (3H, m), 7.43 ~ 7.50 (1H, m), 7.58 ~ 7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.30Hz), 7.83 (1H, d, J=8.30Hz), 8.03 (1H, s)

Mass (FAB法): 385 (M⁺ +1)

高分解能マスマスペクトル (FAB法)

C₂₆H₂₉N₂O としての計算値: 385.2280

実測値: 385.2328

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.: 140 ~ 143 °C

SO₃H · 1.6H₂O としての

a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ
[2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ
ル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-
1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒ
ドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベン
ジル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル
-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタ
ヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-
(2-フェニルエチル)-4a α -(3-メトキシフェ
ニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1
2, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g]

10

2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用いて、それぞれ2-ベンジル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-1,

60

50

-フェニルエチル) - 4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8 - メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8 - メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) - 8-クロロ-9-ブromo-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキ

61

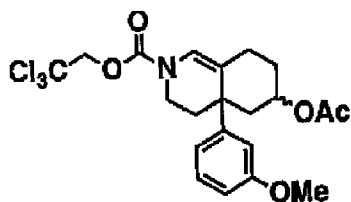
ノリン、2-ベンジル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0109】参考例3

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a-(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン 13

【0110】

【化22】

**13**

【0111】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a-

高分解能マスペクトル: C₂₁H₂₄O₅ NCl₃ としての計算値 475.0720

実測値 475.0716

低極性成分 (6 β アセトキシ体)IR (液膜法) cm⁻¹: 2954, 1725, 1410, 1251, 1141, 1046, 754NMR (CDC13, 400MHz) δ : 1.39-1.53 (2H, m), 1.83-2.09 (3H, m), 2.02 (3H, s), 2.25-2.30 (2H, m), 2.83-3.07 (2H, m), 3.82※高分解能マスペクトル: C₂₁H₂₄O₅ NCl₃ としての計算値 475.0720

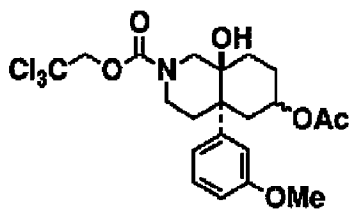
実測値 475.0718

参考例4

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン 14

【0114】

【化23】

**14**

【0115】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a-(3-メトキシ

62

* (3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン (19.5 g) を1, 2-ジクロロエタン (100 ml) に溶かしたところへ、プロトンスポンジ (6.6 g) を加えた。0℃で、2, 2, 2-トリクロロエチルクロロホルメイト (12.8 ml) を滴下し、得られたサスペンションを室温に昇温して15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、エーテル (400 ml) を加え、1N塩酸 (150 ml \times 2)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。乾燥後、シリカゲルカラムクロマト (シクロヘキサン/酢酸エチル=10:1 \rightarrow 5:1) で精製して標題化合物 (6位アセトキシ混合物) 21.2 g (72%) を得た。

【0112】一部分離された6位アセトキシ異性体それぞれについてスペクトルを測定した。

【0113】高極性成分 (6 α アセトキシ体)IR (液膜法) cm⁻¹: 3024, 1717, 1415, 1255, 1216, 758

NMR (CDC13, 400MHz) δ : 1.31 (3H, d, J=4.8Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.08 (1H, d, J=15.1Hz), 3.80 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.67-4.85 (2H, m), 4.98 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 1.9Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8Hz)

Mass (EI): 475 (M⁺)

※ (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.70-4.88 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=9.3Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8Hz)

Mass (EI): 475 (M⁺)

フェニル)-6-アセトキシ-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキノリン (16.5 g) を塩化メチレン (200 ml) に溶かし0℃に冷却した。m-クロロ過安息香酸 (8.6 g) を加え、そのまま1.5時間反応させた。溶媒を留去し、得られた固形物をそのまま次の反応に供した。

【0116】上記粗精物を酢酸 (150 ml) に溶かし、0℃に冷却したところに水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加えた。室温に昇温し15分反応させた。酢酸を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 3) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム) で精製して標題化合物 (6位アセトキシ混合物) 10.8 g (63%) を得た。一部分離された低極性成分でスペクトルを測定した。

63

【0117】IR(液膜法) cm^{-1} : 3462, 2958, 1715, 1605, 1582, 1437, 1249, 1033, 758

NMR(CDC13, 90MHz) δ : 1.55-1.65(2H, m), 1.65-1.85(2H, m), 1.92(3H, s), 1.97-2.18(2H, m), 2.20-2.57(3H, m), 3.50(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 3.80-3.95(2H, m), 4.78(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.68-6.84(2H, m), 6.92-7.25(2H, m)

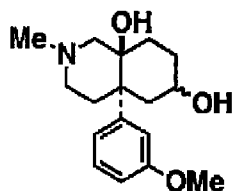
Mass(EI): 493(M^+)。

【0118】参考例5

2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6, 8a β -ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン 15

【0119】

【化24】



15

【0120】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン (1.5 g) を無水THF (20 ml) に溶かし、水素化アルミニウムリチウム (0.35 g) を加えた。室温で、30分反応させた後、0℃に冷却した。飽和ロッセル塩水溶液をゆっくりと滴下し、個体状になったところでクロロホルム (20 ml) を加えてよく攪拌し、セライトを通じて濾過した。クロロホルムでよく洗浄し、集めた濾液、洗浄液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→アンモニア飽和クロロホルム→5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム) で精製し、標題化合物 0.63 g (71%, 6-ヒドロキシ混合物) を得た。

【0121】IR(KBr) cm^{-1} : 3412, 1599, 1493, 1236, 1071, 893, 795, 723, 540

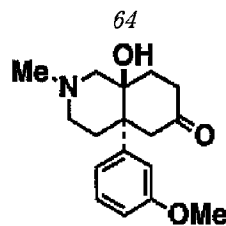
Mass(EI): 291(M^+)。

【0122】参考例6

2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン 16

【0123】

【化25】



16

【0124】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.19 ml) を無水塩化メチレン (12 ml) に溶かし、-55℃に冷却した。DMSOを塩化メチレン (1.5 ml) に溶かした物をゆっくりと滴下し、同温度で2分攪拌した。2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6, 8a β -ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン (0.5 g) を塩化メチレン (2 ml) に溶かした物を滴下し、洗浄液 (塩化メチレン, 2 ml) も加えた。-55℃で30分攪拌したところでトリエチルアミン (1.2 ml) を加え、室温まで昇温した。蒸留水 (20 ml) を加えて分液し、水層を塩化メチレン (12 ml \times 2) でさらに抽出した。集めた有機層を、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム) で精製し、標題化合物 0.45 g (91%) を得た。n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し純品 0.38 g (77%, mp 96-97℃) を得た。

【0125】IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 2944, 1711, 1605, 1578, 1452, 1257, 1114, 1038, 895, 774, 708

NMR(CDC13, 400MHz) δ : 1.85-1.93(2H, m), 2.15-2.32(3H, m), 2.33(3H, s), 2.39-2.46, 2.55(2H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 2.62-2.66(1H, m), 2.77(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.79-2.86(2H, m), 3.13(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 6.72(1H, dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$), 6.96-6.97(2H, m), 7.21(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)

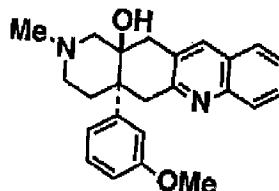
Mass(EI): 289(M^+)。

【0126】実施例12

2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン [2, 3-g] イソキノリン 17

【0127】

【化26】



17

【0128】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a β -ヒド

ロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン(100.9mg)を無水エタノール(3ml)に溶かし、o-アミノベンズアルデヒド(170mg)、メタンスルホン酸(56.6 μ l)を加えた。100℃で2時間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウム(15ml)にあげ、クロロホルム(10ml \times 2)で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム \rightarrow 5%メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物116.3mg(89%)を得た。

【0129】IR(液膜法) cm^{-1} : 3340, 2941, 1604, 1580, 1430, 1235, 1039, 874, 750

NMR(CDC13, 400MHz) δ : 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.30(3H, s), 2.33-2.41(3H, m), 2.46-2.50(1H, m), 2.85(2H, q, J=10.1Hz), 2.95-2.99(2H, m), 3.33(1H, d, J=17.5Hz), 3.40(1H, d, J=17.1Hz), 3.60(3H, s), 3.70(1H, d, J=17.1Hz), 6.61-6.63(1H, m), 7.01-7.06(3H, m), 7.41(1H, t, J=7.9Hz), 7.55(1H, t, J=6.6Hz), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, s), 7.93(1H, d, J=8.3Hz)

Mass(EI): 374(M^+)

【0130】同様に、2-アミノベンズアルデヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4-プロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メトキシベンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジメチルベンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジプロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジプロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a,

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$ としての

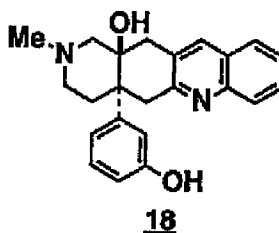
5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

10 【0131】実施例13

2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 18

【0132】

【化27】



20

【0133】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン(86.1mg)を酢酸(1ml)、4.8%臭化水素水溶液(1ml)に溶かし、100℃で5時間反応させた。放冷後、酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加えた。クロロホルム/エタノール(3/1、15ml \times 2)で抽出し、集めた有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し再びクロロホルム/エタノール(3/1、20ml)に溶かした。そこにメタンスルホン酸(31.3 μ l)を加え、溶媒を留去し、カラムクロマト(セファデックスLH20、メタノール)で精製した。得られた、油状物にエーテルを加えて固化させ標題化合物のメタンスルホン酸塩55.2mg(53%, mp>250℃; 185℃より茶褐色に変色)を濾取した。

40

【0134】IR(KBr) cm^{-1} : 3040, 2928, 1615, 1580, 1492, 1420, 1263, 1150, 783, 742

NMR(DMSO-d6, 400MHz) δ : 2.09-2.15(1H, m), 2.24(3H, s), 2.3-2.35(3H, m), 2.40-2.45(1H, m), 2.73-2.78(2H, m), 2.90-2.94(2H, m), 3.30(1H, d, J=17.3Hz), 3.35(1H, d, J=17.0Hz), 3.70(1H, d, J=17.0Hz), 6.41-6.47(1H, m), 7.90-7.01(3H, m), 7.44(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, t, J=6.8Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.3Hz), 7.98(1H, s)

Mass(FAB): 361(M^+ +H)

	C	H	N	S
計算値	52.62	6.01	4.91	11.24
実測値	52.48	6.22	5.08	11.53

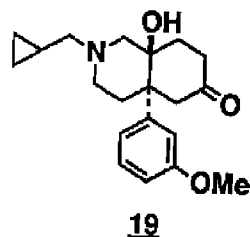
【0135】同様に、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジブromo-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-ブromo-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0136】参考例7
2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン 19

【0137】
【化28】

【0138】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン(2.04g)を酢酸(50ml)に溶かし、亜鉛粉末(2.70g)を加えた。この懸濁液を室温で4時間攪拌した後、セライトを通じて濾過して亜鉛由来の不溶物を除いた。酢酸でよく洗いこみ濾液とあわせて酢酸を減圧留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、クロロホルム(50ml \times 3)で抽出、飽和食塩水(50ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム \rightarrow 5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム)で精製し、N-ノル体(6位アセトキシ混合物)0.95g(72%, Mass(EI):319(M⁺))を得た。

【0139】アルゴン雰囲気下、上記N-ノル体(0.68g)を無水1, 2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、プロトンスポンジ(0.46g)、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.29ml)を加えた。溶



【0138】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン(2.04g)を酢酸(50ml)に溶かし、亜鉛粉末(2.70g)を加えた。この懸濁液を室温で4時間攪拌した後、セライトを通じて濾過して亜鉛由来の不溶物を除いた。酢酸でよく洗いこみ濾液とあわせて酢酸を減圧留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加え、クロロホルム(50ml \times 3)で抽出、飽和食塩水(50ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム \rightarrow 5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム)で精製し、N-ノル体(6位アセトキシ混合物)0.95g(72%, Mass(EI):319(M⁺))を得た。

【0139】アルゴン雰囲気下、上記N-ノル体(0.68g)を無水1, 2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、プロトンスポンジ(0.46g)、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.29ml)を加えた。溶

媒を減圧留去し、エーテル(20ml)を加え、1N塩酸(20ml)、飽和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し得られた油状物をそのまま次反応に供した(粗収量91%、Mass(EI):387(M⁺))。

【0140】アルゴン雰囲気下、上記油状物を、無水THF(20ml)に溶かし0℃で水素化アルミニウムリチウム(0.24g)を加えた。0℃で2時間、室温で1時間反応させた後、飽和ロッセル塩水溶液(5ml)をゆっくりと加えた。クロロホルム(50ml)を加え、セライトを通じて濾過しクロロホルムで洗浄した。濃縮して得られた油状物をそのまま次反応に供した(粗収量85%、Mass(EI):331(M⁺))。

【0141】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド(0.15ml)を無水塩化メチレン(10ml)に溶かし、-55℃に冷却した。DMSO(0.24ml)を無水塩化メチレン(1ml)に溶かした物をゆっくりと滴下し、-55℃で2分反応させた。そこに上記油状物を無水塩化メチレン(2ml)に溶かした物に加え、*

高分解能マスペクトル: C₂₁H₂₇O₃ Nとしての計算値 329.1991

実測値 329.1955。

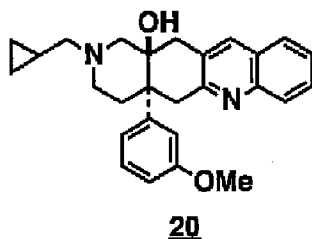
【0143】同様に、シクロプロパンカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アクリルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリンが得られる。

【0144】実施例14

2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-12aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,12,12a-オクタヒドロキノリン[2,3-g]イソキノリン 20

【0145】

【化29】



【0146】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-

*洗液(2ml)も加えた。-55℃で30分反応させた後、トリエチルアミン(1.09ml)を加え、室温に昇温した。蒸留水(15ml)を加えて分液し、水層を塩化メチレン(10ml)でさらに抽出した。集めた有機層を、飽和食塩水(10ml)で洗浄後、乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム)で精製して標題化合物0.48g(3段階68%)を得た。

【0142】IR(液膜法) cm⁻¹: 3404, 2940, 1711, 1605, 1582, 1493, 1429, 1241, 1038, 897, 756

NMR(CDC13, 400MHz) δ: 0.11(2H, d, J=5.9Hz), 0.50-0.55(2H, m), 0.81-0.89(1H, m), 1.86-1.90(2H, m), 2.25-2.28(2H, m), 2.32-2.37(3H, m), 2.39-2.46(1H, m), 2.53(1H, d, J=14.3Hz), 2.75-2.87(4H, m), 3.14(1H, d, J=14.3Hz), 3.77(3H, s), 6.70-6.72(1H, m), 6.97-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=8.8Hz)

Mass(EI): 329(M⁺)

6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン(147.2mg)を無水エタノール(5ml)に溶かし、o-アミノベンズアルデヒド(212.4mg)、メタンスルホン酸(73.5μl)を加えた。100℃で5時間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウム(15ml)にあげ、クロロホルム(15ml×2)で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム)で精製して、標題化合物169.2mg(91%)を得た。

【0147】IR(液膜法) cm⁻¹: 3388, 2938, 1605, 1580, 1493, 1433, 1241, 1042, 878, 758

NMR(CDC13, 400MHz) δ: 0.12(2H, d, J=6.1Hz), 0.53-0.57(2H, m), 0.85-0.92(1H, m), 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.33-2.41(2H, m), 2.40(1H, d, J=6.7Hz), 2.49-2.55(1H, m), 2.86(2H, q, J=9.7Hz), 2.97-3.01(2H, m), 3.35(1H, d, J=17.7Hz), 3.42(1H, d, J=17.1Hz), 3.63(3H, s), 3.71(1H, d, J=17.1Hz), 6.61-6.64(1H, m), 7.03-7.08(3H, m), 7.41(1H, t, J=8.0Hz), 7.57(1H, t, J=6.7Hz), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.5Hz)

Mass(EI): 414(M⁺)

【0148】同様に2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリンの代わりに2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェ

72

10

20

50

5.

42

【0155】同様にして、2-アミノ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-

75

8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0156】同様に、2-アミノ-4-クロロ-5-プロモベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-

元素分析 $C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 0.5H_2O$ としての

C H N S

76

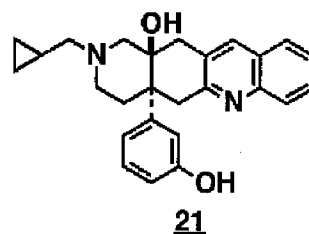
12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0157】実施例15

2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-ヒドロキシフェニル)-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン 21

【0158】

【化30】



【0159】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメチル-4aα-(3-メトキシフェニル)-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン(141.5mg)を酢酸(1ml)、48%臭化水素水溶液(1ml)に溶かし、100℃で5時間反応させた。放冷後、酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加えた。クロロホルム/エタノール(3/1、15ml×2)で抽出し、集めた有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し再びクロロホルム/エタノール(3/1、20ml)に溶かした。そこにメタンスルホン酸(31.3μl)を加え、溶媒を留去し、カラムクロマト(セファデックスLH20、メタノール)で精製した。得られた、油状物にエーテルを加えて固化させ標題化合物のメタンスルホン酸塩62.5mg(38%、mp>250℃; 170℃より茶褐色に変色)を濾取した。

【0160】IR(KBr)cm⁻¹: 3300, 2920, 1603, 1579, 1490, 1420, 1240, 773, 755

NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ: 0.23-0.35(2H, m), 0.60-0.64(2H, m), 1.01-1.09(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.39-2.55(2H, m), 2.60-2.79(3H, m), 3.05-3.18(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.63(1H, d, J=16.5Hz), 6.44-6.50(1H, m), 6.94-7.08(3H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.57-7.63(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB): 401(M⁺ +H)

50

5.

3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジプロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-ヒドロキシ

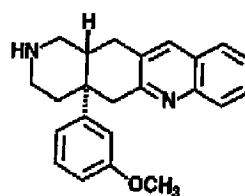
フェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-プロモ-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0162】実施例16

4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 22

【0163】

【化31】



22

【0164】2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプロチル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドロキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 146.8mg (0.282mmol) を酢酸1.5ml に溶かし、亜鉛184.6mg (2.82mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液をメタノールで洗浄しながらハイフラスーパーセルを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4ml を氷冷しながら加え、10ml のクロロホルム/メタノール=3/1で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水10ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス127.3mg をクロロホルム0.5ml に溶かし、氷冷しながらメタンスルホン酸85mg (0.884mmol) のクロロホルム溶液を加えた。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-20、メタノール)で分離精製すると、125.3mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率82.8%)。

【0165】標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.: 137~143 °C

IR(KBr法)cm⁻¹:3400, 2940, 2776, 1599, 1454, 1199, 1044, 774, 561, 536

NMR(CDC13, 500MHz) δ:1.60 ~2.30(1H, brs), 2.37 ~2.48(2H, m), 2.78 ~2.92(7H, m), 3.10 ~3.23(1H, m), 3.35 ~3.52(4H, m), 3.65 ~3.79(5H, m), 4.55(1H, d, J=17.7Hz), 3.68(3H, s), 6.50(1H, dd, J=7.9, 2.1Hz), 7.02(1H, s), 7.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.71(1H, m, J=7.93 Hz), 7.88(1H, t, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 8.42(1H, d, J=8.6 Hz), 8.52(1H, s), 8.91(1H, brs), 9.35(1H, brs)

Mass(FAB法):345(M⁺ +1)

高分解能マススペクトル(FAB法)

C₂₃H₂₅N₂ Oとしての計算値 :345.1967

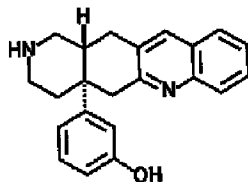
実測値 :345.1993

【0166】実施例17

4a α-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン 23

【0167】

【化32】



23

【0168】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム102.7mg(0.915mmol)を無水DMF2mlに溶かし、n-プロパンチオール0.15ml(1.28mmol)を加えて数分間加熱還流した。放冷した*

元素分析 C₂₂H₂₂N₂ O・2CH₃SO₃H・H₂Oとしての

	C	H	N	S
計算値	53.32	5.97	5.18	11.86
実測値	53.04	5.65	5.10	11.48

【0170】実施例18

(a) オピオイドレセプターとのbinding assay と鎮痛活性(モルモット回腸収縮抑制作用、マウス輸精管収縮抑制作用)

(実験方法) 結合実験はモルモットの大脳の前ホモジネートを0.7mgprot/tubeのタンパク質量になるようにtris buffer で希釈して反応液に加えて使用し、J. Magnan et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 319, 197 (1982) に従って実施した。リガンドについては、ホットは3 H-DAGO (μ)、DPDPE (δ)、E

*後、4a α-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β-オクタヒドロキノリノ[2, 3-g]イソキノリン62.9mg(0.183mmol)を無水DMF2mlに溶かしたものを加えた。更に無水DMF2mlで洗浄し、その洗浄液も加えた後、3時間加熱還流した。反応液を放冷し、酢酸1mlを加えた後減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4ml、水4ml、飽和食塩水6mlを加え、温めたクロロホルム:メタノール=5:2の混合溶媒20mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム:メタノール=5:2の混合溶媒4mlを加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸88.8mg(0.924mmol)のメタノール溶液を加えてpH2とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-20、メタノール)で分離精製すると、54.5mgの標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 57.0%)。

【0169】標題化合物のメタンスルホン酸塩

20 融点:163 ~169 °C

IR(KBr法)cm⁻¹:3400, 2934, 2798, 1599, 1466, 1197, 1052, 785, 561, 536

NMR(DMSO-d₆+CD₃OD, 500MHz) δ:2.08(1H, td, J=13.9, 3.7Hz), 2.46(6H, s), 2.45 ~2.53(1H, m), 2.59 ~2.68(1H, m), 2.75 ~2.85(1H, m), 3.30(1H, d, J=13.2Hz), 3.36~3.48(3H, m), 3.48 ~3.56(2H, m), 3.75(1H, d, J=17.2 Hz), 6.56(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 6.91~6.94(1H, m), 6.98(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, t, J=7.9Hz), 7.78(1H, t, J=7.3Hz), 7.95(1H, t, J=7.3Hz), 8.03(1H, d, J=8.2Hz), 8.12(1H, d, J=8.2Hz), 8.71(1H, s)

Mass(FAB法):331(M⁺ +1)

KC(κ)を用い、コールドはナロキソン(μ)、DADLE(δ)、ナロキソン(κ)を用いた。又、本発明の化合物のアゴニスト、アンタゴニスト活性はモルモットの回腸、マウスの輸精管を用い、Takemoriらの方法(Takemori, A. E. et al., Eur. J. Pharmacol., 85, 163(1982))に従って実施した。表1~3に主な化合物のオピオイド活性を記載した。

【0171】

【表1】

表1 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオピオイド受容体に対する親和性

化合物No	Binding Assay					
	Ki Values (nM)			Ki ratio		
	μ	δ	κ	μ/δ	κ/δ	κ/μ
<u>5</u>	664 (485-902)	4.35 (2.90-6.41)	(89800)	152	(16000)	(105)
<u>7</u>	2320 (1110-10800)	1.12 (0.70-1.64)	1790 (1440-2300)	2070	1600	0.77
<u>13</u>	175	0.90	42.0	194	46.7	0.24
<u>18</u>	723 (510-1050)	1.71 (1.15-2.46)	1950 (964-2970)	423	908	2.14

【0172】

【表2】

表2 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオピオイド活性1

化合物No	GPI		
	IC50 (nM)	+naloxone DR	+nor-BNI DR
<u>5</u>	114425 (71000-1842000)	0.79 (0.67-0.93)	1.06 (0.85-1.31)
<u>7</u>	26470 (18539-37795)	0.99 (1.783-1.25)	1.50 (0.916-2.27)
<u>13</u>	10733 (9035-12749)	0.94 (1.786-1.12)	2.48 (1.92-3.17)

【0173】

【表3】

表3 キノリン、キノキサリン骨格化合物のオピオイド活性2

化合物No	MVD	
	IC ₅₀ (nM)	+NTI DR
5	65.7	89.7
7	50.0 ± 6.32	91.9
12	4.4 ± 1.19	55.9
18	350.2 ± 88.7	50.4

【0174】 (b) ConA刺激によるマウスT細胞増殖抑制

(実験方法) 無菌的にマウスより脾臓を摘出し、メッシュを通して単細胞浮遊液とした。この浮遊液を 5×10^6 /ml に調製し、その $100 \mu\text{l}$ を96穴プレートの各Wellにまいた。脾細胞をまいたプレートにmitogen の ConA ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) を $50 \mu\text{l}/\text{well}$ 及び各濃度の化合物 (0.1, 0.5, 0.75, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, $20 \mu\text{g}/\text{ml}$) を $50 \mu\text{g}/\text{well}$ 加え、 37°C の CO_2 インキュベーター内で48時間培養した。培養後8*

*時間前に $[3\text{H}]$ thymidine ($2 \mu\text{Ci}/10 \mu\text{l}/\text{well}$) を添加した。添加して8時間後にセルハベスターで濾紙上に細胞を捕集し、乾燥後トルエン系シンチレーターを加え、シンチレーションカウンターで細胞に取り込まれた $[3\text{H}]$ thymidine の放射能を測定した。

【0175】そして、T細胞増殖抑制率は次式に従って算出した。

【0176】

【数1】

$$\text{抑制率} = \frac{(\text{化合物非添加時の放射能}) - (\text{化合物添加時の放射能})}{(\text{化合物非添加時の放射能}) - (\text{ConA非添加時の放射能})}$$

【0177】表4に主な化合物のT細胞増殖抑制率を示す。

【0178】

【表4】

表 4

化合物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	ConA刺激によるT細胞増殖抑制率	
	<u>7</u>	<u>12</u>
0.1	0 (+5)	0
0.5	0 (+8)	0
0.75	0 (+8)	1
1.0	0 (+10)	15
2.5	0 (+6)	12
5.0	3	22
7.5	2	46
10.0	29	75
12.5	40	83
15.0	48	98
17.5	63	100
20.0	64	100
IC50	—	6.5 $\mu\text{g/ml}$

カッコ内の数値は、増強傾向にあった群の増強率を示している。

【0179】薬理試験結果

表1～3より本発明化合物はオピオイドの δ -受容体に非常に選択性の高いアゴニストであることがわかった。特に2-メチル-4 α -(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 α -オクタヒドロキノリン[2, 3-g]イソキノリン7は δ 受容体に非常に高い選択性を示している($\mu/\delta=2070$)。また、7のモルモットの回腸の収縮抑制作用(μ , κ 受容体を多く持つ)は弱く、 μ -アンタゴニストナロキソン、 κ -アンタゴニストnor-BNIにほとんど影響されないのに対し、マウス輸精管の収縮抑制作用(δ , μ 受容体を多く持つ)は強く、 δ -アンタゴニストNTIにより92倍シフトする。また、窒素置換基にシクロプロピルメチル基を持つ12のマウス輸精管の

収縮抑制作用は更に強く、NTIにより56倍シフトする。このように本発明の化合物は δ -受容体に非常に選択性の高いアゴニストであり、しかも非ペプチド性の化合物であることから、血液脳関門の通過が可能でペプチダーゼに対する安定性が高い。また、表4より明らかに化合物7, 12は免疫抑制作用を示している。一般にオピオイド受容体のアゴニストは鎮痛作用を有するため、そのサブタイプである δ -受容体のアゴニスト活性を持つ7, 12は鎮痛剤として使用できる。

【0180】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体は δ -受容体に高い選択性を示すアゴニストであり、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 孝

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
社基礎研究所内

(72)発明者 松本 修

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
社基礎研究所内